

## CROSS-LINKED POLYSACCHARIDE, ITS PRODUCTION AND COMPOSITE MATERIAL THEREOF

**Publication number:** JP8333402

**Publication date:** 1996-12-17

**Inventor:** TOMIHATA KENJI; OKA TAKASHIGE; IKADA YOSHITO

**Applicant:** GUNZE KK

**Classification:**

- international: **A61L15/16; A61L27/00; C08B37/00; C08B37/08;  
A61L15/16; A61L27/00; C08B37/00; (IPC1-7):  
C08B37/00; A61L15/16; A61L27/00; C08B37/08**

- European:

**Application number:** JP19950166900 19950607

**Priority number(s):** JP19950166900 19950607

[Report a data error here](#)

### Abstract of **JP8333402**

**PURPOSE:** To obtain a cross-linked polysaccharide nonproblematic in poor strengths and early decomposability and capable of being actually used as a medical material by mixing an organic compound containing at least two aldehyde groups with an aqueous uncross-linked polysaccharide solution and drying the obtained mixture to form a sheety solid. **CONSTITUTION:** An organic compound having at least two aldehyde groups (e.g. glutaraldehyde) is mixed with an aqueous solution of an uncross-linked polysaccharide (e.g. hyaluronic acid), and the obtained mixture is dried to form a sheety solid. The thus obtained solid is one comprising a polysaccharide cross-linked through a hemiacetal or acetal bond formed by the organic compound having at least two aldehyde groups. According to the above process, a cross-linked polysaccharide nonproblematic in conventional poor strengths and early decomposability and capable of being satisfactorily and actually used as e.g. an adhesion inhibitor, a substrate for nervous regeneration, an artificial skin or a wound covering material.

---

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平8-333402

(43)公開日 平成8年(1996)12月17日

(51)Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 8 B 37/00			C 0 8 B 37/00	G
A 6 1 L 15/16			A 6 1 L 27/00	W
		27/00	C 0 8 B 37/08	Z
C 0 8 B 37/08			A 6 1 L 15/01	

審査請求 未請求 請求項の数12 F D (全 6 頁)

(21)出願番号 特願平7-166900

(22)出願日 平成7年(1995)6月7日

(71)出願人 000001339

グンゼ株式会社

京都府綾部市青野町膳所1番地

(72)発明者 富畑 賢司

京都府綾部市井倉新町石風呂1番地 グン  
ゼ株式会社京都研究所内

(72)発明者 岡 高茂

京都府綾部市井倉新町石風呂1番地 グン  
ゼ株式会社京都研究所内

(72)発明者 筏 義人 (2/2)

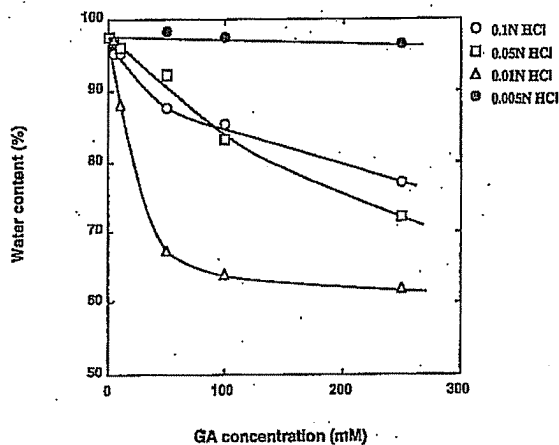
京都府宇治市五ヶ庄広岡谷2番地182

(54)【発明の名称】 架橋多糖類及びその製造法並びにこれによる複合材料

## (57)【要約】

【目的】 本発明は、特に医療用素材として適用される架橋された多糖類、およびその製造法、並びにこれによる複合材料の提供に関する。

【構成】 2つ以上のアルデヒド基を有する有機化合物によってヘミアセタール結合、若しくは、アセタール結合されていることを特徴とする架橋多糖類。及び、2つ以上のアルデヒド基を有する有機化合物と、未架橋の多糖類水溶液を混合し、次いでこれを乾燥処理してシート状の固形物とすることを特徴とする架橋多糖類の製造法。並びに、未架橋の多糖類水溶液を乾燥処理してシート状とし、次いでこれを2つ以上のアルデヒド基を有する有機化合物を含有した水と有機溶媒の混合液中に浸漬することを特徴とする架橋多糖類の製造法。更には、架橋された多糖類と生体内分解吸収性材料を組み合わせ、或は、架橋された多糖類と、生理活性物質あるいは医薬品を組み合わせ複合化したことに特徴を有する架橋多糖類の複合材料。



## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 2つ以上のアルデヒド基を有する有機化合物によってヘミアセタール結合、若しくは、アセタール結合されていることを特徴とする架橋多糖類。

【請求項2】 架橋された多糖類がシート状であることを特徴とする請求項1記載の架橋多糖類。

【請求項3】 2つ以上のアルデヒド基を有する有機化合物がグルタルアルデヒド、若しくは、グリオキザールであることを特徴とする請求項1記載の架橋多糖類。

【請求項4】 多糖類がヒアルロン酸であることを特徴とする請求項1または請求項2記載の架橋多糖類。

【請求項5】 2つ以上のアルデヒド基を有する有機化合物と、未架橋の多糖類水溶液を混合し、次いでこれを乾燥してシート状の固形物とすることを特徴とする架橋多糖類の製造法。

【請求項6】 未架橋の多糖類水溶液を乾燥処理してシート状とし、次いでこれを2つ以上のアルデヒド基を有する有機化合物を含有した水と有機溶媒の混合液中に浸漬し、架橋することを特徴とする架橋多糖類の製造法。

【請求項7】 2つ以上のアルデヒド基を有する有機化合物がグルタルアルデヒド、若しくは、グリオキザールであることを特徴とする請求項5または請求項6記載の架橋多糖類の製造法。

【請求項8】 2つ以上のアルデヒド基を有する有機化合物との処理において、浴中の酸濃度を0.0001N（規定）以上、好ましくは、0.008～0.2N（規定）の範囲に調整して処理することを特徴とする請求項5または請求項6記載の架橋多糖類の製造法。

【請求項9】 有機溶媒がアセトン、クロロホルム、ヘキサン、メチルエチルケトン、ジオキサン、酢酸エチル、メタノール、エタノールの中から選択されたものであることを特徴とする請求項6記載の架橋多糖類の製造法。

【請求項10】 水と有機溶媒との組成割合において、有機溶媒の割合を60～99.9重量%、より好ましくは75～80重量%としたことを特徴とする請求項6記載の架橋多糖類の製造法。

【請求項11】 架橋された多糖類と生体内分解吸収性材料を組み合わせることで複合化したことを特徴とする架橋多糖類の複合材料。

【請求項12】 架橋された多糖類と、生理活性物質あるいは医薬品を組み合わせることで複合化したことを特徴とする架橋多糖類の複合材料。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、特に医療用素材として適用される架橋された多糖類、およびその製造法、並びにこれによる複合材料の提供に関する。

## 【0002】

【従来の技術】 ヒアルロン酸、アルギン酸、ペクチン、

デンプン（アミロース、アミロペクチン）等の多糖類は天然に数多く存在し、生体内にも多数存在している。例えば、生体内においてはヒアルロン酸のように保湿性、柔軟性、潤滑性などの役割を担っているものや、ヘパリンのように抗血栓性を示すものが存在し、また、近年注目されている成長因子（growth factor）と特異的に吸着したり結合する多糖類も知られている。このような特徴を有する多糖類を癒着防止材、神経再生用基材、人工皮膚、創傷被覆材等の医療用素材として用いることは大変有用であるが、多くの多糖類は水溶性であるため一定の形態を保つことが困難であり、前記のような医療用素材への適用は不適切であった。かかる点、化学修飾や架橋反応を行うことで水不溶性とすることは可能であり、例えば、U.S.P 4,605,691(1986)でE.A.Balzsらはジビニルスルホン(DVS)を用いて、また、PCT WO 86/00079(1986)でMalson T.はブタンジオールジグリシジルエーテル(BDDE)を用いて、さらにN.YuiらはJ.Cont.Release, 25, 133-143(1993)などで、ポリグリシジルエーテルを用いてそれぞれヒアルロン酸の架橋反応が可能であることを示しているが、これら何れの方法においても高含水率で強度が極端に弱く、また、分解も極めて速い欠点を解消できず、その結果単独で医療用材料として用いることはできなかった。

## 【0003】

【発明が解決しようとする課題】 本発明は、かかる従来法における強度不足と早期分解性の課題を解消し、医療用素材として十分に実用に耐え得る新規な素材、及び、その製造法を提供するもので、併せて、生体内における分解吸収速度の調整も可能としたものである。

## 【0004】

【課題を解決するための手段】 即ち、本発明は2つ以上のアルデヒド基を有する有機化合物によってヘミアセタール結合、若しくは、アセタール結合されていることを特徴とする架橋多糖類。及び、2つ以上のアルデヒド基を有する有機化合物と未架橋の多糖類水溶液を混合し、次いでこれを乾燥処理してシート状の固形物とすることを特徴とする架橋多糖類の製造法。並びに、未架橋の多糖類水溶液を乾燥処理してシート状とし、次いでこれを2つ以上のアルデヒド基を有する有機化合物を含有した水と有機溶媒の混合液中に浸漬することを特徴とする架橋多糖類の製造法。更には、架橋された多糖類と生体内分解吸収性材料を組み合わせ、或は、架橋された多糖類と、生理活性物質あるいは医薬品を組み合わせることで複合化したことに特徴を有する架橋多糖類の複合材料に関する。

## 【0005】

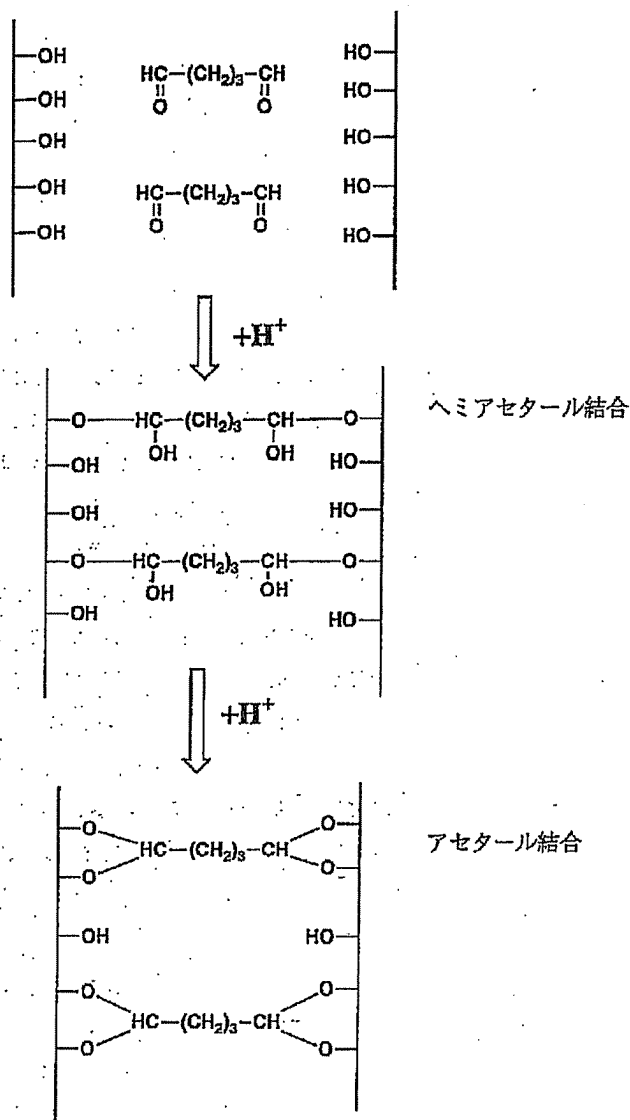
【作用】 本発明は、2つ以上のアルデヒド基を有する有機化合物、即ち、グルタルアルデヒド、グリオキザールの内、より好ましくは、医用材料に使用されているグルタルアルデヒドを用い、これによるヘミアセタール結合、若しくは、アセタール結合によって架橋度を高めて強

度、分解性の機能を高めたことに特徴を有する。即ち、従来よりグルタルアルデヒドは、タンパク質のアミノ基同士を結合させることにより架橋反応を行う架橋試薬として用いられてきたが、多糖類の中には遊離のアミノ基を有するものが存在する反面、多くのものには遊離のアミノ基は存在しない。本発明においては、多糖類の水酸基を利用し、アルデヒド基をもつ有機化合物との間での\*

\*ヘミアセタール結合、若しくは、アセタール結合により、強度、分解性の改善を可能としたものである。尚、かかるヘミアセタール結合、若しくは、アセタール結合に到る反応については化学式1に示した。

【0006】

【化1】



【0007】本発明の対象となる多糖類は、ヒアルロン酸、アルギン酸、ペクチン、デンプン（アミロース、アミロペクチン）等の中から選択されるが、とりわけ、医療素材という観点より、保湿性、柔軟性、潤滑性に優れるヒアルロン酸が好ましい。また、得られる架橋物は、ブロック状、棒状等、任意の固形状を呈するが、より好ましくは、キャストリング等の方法によってフィルム状のシートとしたものが癒着防止材、神経再生用基材、人工皮膚、創傷被覆材等の医療用素材として好ましい。かかる、シート体の形成については、2つ以上のアルデヒド基を有する有機化合物と未架橋の多糖類水溶液を混合し、次いでこれをキャストリングして乾燥処理する方

法、或は、未架橋の多糖類水溶液状をキャストリングした後、乾燥処理し、次いでこれを2つ以上のアルデヒド基を有する有機化合物を含有した水と有機溶媒の混合液中に浸漬して得る2つの方法が例示できる。かかる何れの方法においても、浴中の酸濃度を0.0001N（規定）以上、好ましくは、0.008～0.2N（規定）の範囲に調整して処理することが望ましい。即ち、酸濃度が高過ぎても、低過ぎても反応が進まないことがその理由として挙げられる。かかる酸濃度の調整は例えば、塩酸を用いて行い、前者の方法にあっては、その反応温度を約15～30℃としたとき反応がゆっくりと進み、およそ24時間後に反応が完結する。一方、後者の方法においては、未架橋の多糖類フィルムを出発材料として架橋反応を行うもので、2つ以上のアルデヒド基を有す

る有機化合物を含有した水と有機溶媒の混合液中に浸漬して処理することにより液中での反応を行う。尚、かかる方法による反応温度は約4〜40℃、好ましくは20〜30℃、反応時間は15〜30時間の範囲で行うが、温度の高いほど短時間で反応する。かかる水と有機溶媒の混合比率は、有機溶媒の割合を60〜99.9重量%、より好ましくは75〜80重量%の範囲とする。即ち、この範囲を外れると、架橋対象物が溶解してしまったり、固形物として取り扱うことが困難な高含水率となるため好ましくない。かかる有機溶媒は、アセトン、クロロホルム、ヘキサン、メチルエチルケトン、ジオキサン、酢酸エチル、メタノール、エタノールの中から選択できるが、酸性条件下においてグルタルアルデヒドのアルデヒド基がアルコール類の水酸基と反応し、多糖類の水酸基との反応効率が低下し、結果的に架橋が効率的に導入されていない材料しか得られなくなってしまう欠点を解消するためにメタノール、エタノール以外の有機溶媒を選択することが望ましい。特に、取り扱い易さを考慮するとアセトンを用いるのが好適である。

【0008】本発明を構成する多糖類の分子量は特に限定されるものではないが、概ね $10^4 \sim 2 \times 10^6$ の範囲にあるものを用い、これを遊離の酸の形態、或は、ナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属塩、あるいはカルシウム、マグネシウムなどのアルカリ土類金属塩などとして用いる。架橋反応における水溶液濃度は、0.1〜5重量%の範囲とし、固形化のための乾燥条件は、15〜40℃の範囲において、水分率が5〜20%となるまで行う。尚、以上のような諸条件、即ち、架橋剤の量、反応温度、時間、或いは、有機溶媒と水の混合比率、さらには反応を行う際の酸の濃度、多糖類の種類、濃度、乾燥条件などを変化させることによって含水率が45〜99.9%と広い範囲の任意の架橋多糖類材料を得ることが可能であり、これは、従来法による95〜99%という狭い範囲の架橋材料しか得られなかったことと比較し大きな特徴である。

【0009】本発明はさらに、架橋多糖類と生体内分解吸収性材料からなる補強材料とを複合化することの特徴とする架橋多糖類材料をも提供する。即ち、かかる補強材による複合化は、その強度を高め、分解性を調整するために行うもので、かかる補強材料となる生体内分解吸収性材料としてはポリグリコール酸、ポリ乳酸、ポリカプロラクトン、ポリジオキサノン、キチン、キトサン、などの単一重合体、あるいはこれらの共重合体などが挙げられる。これらの補強材料は、編物、織物あるいは不織布の形態で架橋多糖類中に埋入するか、貼り合わせるにより架橋多糖類を複合化する。かかる複合化の際の架橋多糖類と生体内分解吸収性補強材料の配合比率は、架橋多糖類の特性を阻害せず、また、補強効果を付与するために架橋多糖類1〜10重量部に対して生体内分解吸収性補強材料を0.1〜10重量部とするのが好

ましい。

【0010】また、本発明は本発明に係る架橋多糖類に生理活性物質や医薬品を含有させた構成をも提供する。即ち、多糖類の架橋反応を行う際に生理活性物質や医薬品を共存させることにより、架橋多糖類内部に閉じこめたり、或いは、共有結合により架橋多糖類に固定させる。或いは、架橋多糖類に生理活性物質や医薬品を含浸させることによりかかる複合化架橋多糖類材料が得られる。架橋多糖類に複合させることのできる生理活性物質としては、ヘパリン、細胞増殖因子(bFGFなど)、また医薬品として、種々の抗生物質や抗菌剤を例示することができる。これらの物質を複合化させることにより抗血栓性の付与、癒着防止能の増加、創傷治癒の促進、感染症の予防などの機能が付与される。架橋多糖類と生理活性物質や医薬品の配合比率は、架橋多糖類10〜100重量部に対して生理活性物質や医薬品0.5〜5重量部とするのが好ましい。

【0011】以下、本発明実施例を用いてより詳細に説明するが、本発明がこれら実施例に限定されないことはいうまでもない。

【実施例1】分子量が $1.8 \times 10^6$ である0.03gのヒアルロン酸ナトリウム塩粉末を9ミリリットルの蒸留水に溶解させ、さらに0.1Nの塩酸を1ミリリットル加えて酸濃度0.02Nのヒアルロン酸水溶液を調製した。一方、これに酸を加えない水溶液も調製した。この両区の水溶液に0.2モルとなるようにグルタルアルデヒド水溶液を加え、25℃で十分に攪拌した後にガラスシャーレにキャストし、風乾させて厚さ0.3mmのフィルムを作製した。得られたフィルムを蒸留水に浸漬させたところ、酸を加えて反応させたフィルムは24時間後も形態をしっかりと保った。一方、酸を加えない水溶液より作製したフィルムは20分以内にゆっくりと溶解した。即ち、その処理条件によって性質の異なる2つの架橋物が得られた。

【0012】

【実施例2】分子量が実施例1と同じであるヒアルロン酸ナトリウム塩粉末を1重量%濃度となるように蒸留水中に溶解させ、この溶液をガラス板上に流延して風乾し、厚さ0.3mmの未架橋のヒアルロン酸フィルムを得た。一方、これとは別にエタノール濃度が80重量%であるエタノール-水混合水溶液を作製し、この中に0.2モルとなるようにグルタルアルデヒドを加え、架橋浴を調整したものと、かかる架橋浴に更に塩酸溶液を加えて酸濃度0.1Nにしたものと2種類の架橋浴を作製し、かかる2種類の架橋浴に前記の未架橋ヒアルロン酸フィルムをそれぞれ浸漬し、25℃で24時間反応させた。反応終了後それぞれのフィルムを蒸留水中に浸漬させたところ、酸を加えない架橋浴中で反応したフィルムは直ちに溶解したのに対し、酸を加えた架橋浴中で反応したフィルムはゆっくりと約20分間で溶解した。

## 【0013】

【実施例3】分子量が実施例1と同じであるヒアルロン酸ナトリウム塩粉末を1重量%濃度となるように蒸留水中に溶解させ、この溶液をガラス板上に流延して風乾し、未架橋のヒアルロン酸フィルムを得た。一方、これとは別にアセトン濃度が80重量%であるアセトン-水混合水溶液を作製し、この中に0.25Mとなるようにグルタルアルデヒドを加え、これを2区に分けて、その架橋浴に塩酸溶液を加えて酸濃度0.1Nにしたものと、酸を加えない2種類の架橋浴を調整した。かかる2種類の架橋浴に前記の未架橋ヒアルロン酸フィルムをそれぞれ浸漬し、25℃で24時間反応させた。反応終了後それぞれのフィルムを蒸留水中に浸漬させたところ、酸を加えない架橋浴中で反応したフィルムは24時間のうちにゆっくりと溶解したのに対して、酸を加えた架橋浴中で反応したフィルムは24時間後でも全く形態に変化は見られなかった。また、このフィルムの含水率を37℃の生理食塩水中に浸漬し、24時間後に測定したところ55%であった。

## 【0014】

【実施例4】分子量が実施例1と同じであるヒアルロン酸ナトリウム塩粉末を1重量%濃度となるように蒸留水中に溶解させ、この溶液をガラス板上に流延して風乾し、未架橋のヒアルロン酸フィルムを得た。一方、これとは別にアセトン濃度が80重量%であるアセトン-水混合水溶液を作製し、これに各、10mM、50mM、100mM、250mMのグルタルアルデヒド(GA)を加えた区をつくり、更に、これを各5区に分けた後、各区に塩酸溶液を加えて0.1N、0.05N、0.01N、0.005Nの酸濃度に調整した区を作製して架橋浴とした。ついで、かかる浴に前記の未架橋ヒアルロン酸フィルムを浸漬し、25℃で24時間反応させた。反応終了後それぞれのフィルムを蒸留水中に浸漬し、その含水率を測定した結果を図1に示した。なお、含水率が低いことは、分解が遅く、強度が高いことを示す。

## 【0015】

## 【図1】

## 【0016】

【実施例5】アルギン酸ナトリウム塩、ペクチン、アミロペクチン粉末をそれぞれ1重量%濃度となるように蒸留水中に溶解させ、それぞれの水溶液をガラス板上に流延して風乾し、未架橋のそれぞれのフィルムを得た。一方、これとは別にアセトン濃度が80重量%であるアセトン-水混合水溶液を作製し、この中に0.25Mとなるようにグルタルアルデヒドを加え、架橋浴を調整した。また、その架橋浴に塩酸溶液を加えて酸濃度0.1Nにしたものと、酸を加えない2種類の架橋浴を作製した。かかる2種類の架橋浴に前記の未架橋のそれぞれのフィルムを、それぞれ浸漬し、25℃で24時間反応させた。反応終了後それぞれのフィルムを蒸留水中に浸漬させたところ、酸を加えない架橋浴中で反応したフィルムはいずれも24時間のうちにゆっくりと溶解したのに対して、酸を加えた架橋浴中で反応したフィルムは24時間後でも全く形態に変化は見られなかった。さらに、7日後においても形態に変化は見られなかった。

## 【0017】

【実施例6】分子量が $1.8 \times 10^6$ である0.06gのヒアルロン酸ナトリウム塩粉末を20ミリリットルの蒸留水に溶解させ、さらに0.2Nの塩酸を1ミリリットル加えて酸濃度0.02Nのヒアルロン酸水溶液を調製し、次いで、これに0.2モルとなるようグルタルアルデヒド水溶液を加え、よく攪拌した後、ポリグリコール酸系にて平編組織に編成した編地を浸漬して風乾させ、複合化した架物を構成した。

## 【0018】

【発明の効果】本発明は、従来の強度不足と早期分解性の課題を解消し、医療用素材として十分に実用に耐え得る新規な素材、及び、その製造法を提供するもので、併せて、生体内における分解吸収速度の調整も可能としたものである。このような特徴を有する多糖類を癒着防止材、神経再生用基材、人工皮膚、創傷被覆材等の医療用素材として用いることは大変有用である。

## 【図面の簡単な説明】

【図1】実施例4の結果を図表化した図

【図1】

